



УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“- ШТИП

Факултет за медицински науки

Втор циклус на студии

**Специјалистички студии –специјализација за хемиско - биохемиска
лабораторија**

Василка Ивановски

**СЕРОЛОШКИ МАРКЕРИ НА ХЕПАТИТ Б И Ц КАЈ ПАЦИЕНТИ НА
ХЕМОДИЈАЛИЗА**

СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИ ТРУД

Штип, април, 2013 год.



УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“- ШТИП

Факултет за медицински науки

Втор циклус на студии

**Специјалистички студии –специјализација за хемиско - биохемиска
лабораторија**

Василка Ивановски

**СЕРОЛОШКИ МАРКЕРИ НА ХЕПАТИТ Б И Ц КАЈ ПАЦИЕНТИ НА
ХЕМОДИЈАЛИЗА**

СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИ ТРУД

Штип, април 2013 год.

Комисија за оценка и одбрана

Ментор: проф.д-р Никола Камчев

Факултет за медицински науки

Претседател: Проф. Д-р Ѓорѓи Шуманов

Факултет за медицински науки

Член: Проф. Д-р Билјана Ѓорѓеска

Факултет за медицински науки

Член: Проф. Д-р Никола Камчев

Факултет за медицински науки

Дата на одбрана: 11.11. 2013

Благодарност

За изработка на трудот искрено би сакала да се заблагодарам на безрезервната поддршка на мојот ментор проф.д-р Никола Камчев, кој со својот професионализам ми помогна успешно да ги реализирам поставените цели на овој истражувачки труд.

Благодарност им изразувам на сите оние кои на свој начиннесебично дадоа свој придонес за да се создаде овој специјалистичкитруд.

Голема благодарност и на моето семејство кое ме поддржуваше во изработката, а воедно и со голема позитивност ме следеше, ме храбреше и веруваше во моите успеси и амбиции.

Ви благодарам!

Наслов

Серолошки маркери на хепатит Б и Ц кај пациенти на хемодијализа

Абстракт

Хемодијализа претставува неопходен и редовен доживотен третман за пациентите со хронична бубрежна болест во терминална фаза кои немаат можност за трансплантација. Покрај несомнениот бенефит од третманот со хемодијализа кај оваа група болни, евидентен е ризикот од инфекција со вирусите на hepatitis B и C која доведува до оштетување на црниот дроб. Од друга страна, имunosупресиваната природа на самата бубрежна болест често пати доведува до појава на хроничитет кај овие пациенти, што претставува можност за проширување на инфекцијата и кај други хемодијализни болни.

Со сеопфатна статистичка анализа успеавме да ги детектираме HCV и HBV инфекции што потенцијално можат да бидат пренесени на друг организам. Целосното елаборирање на резултатите од овој труд ја покажува процентуалната застапеност на HBsAg(16,3%),antiHCV(75,5%) иHBsAg/antiHCV(8,2%) кај пациентите на хемодијализа (возраст,пол,години на дијализа) за 2013 година.

Овие резултати (претходно нотирани) укажуваат на потребата од постојана серолошка дијагностика како и преземање на соодветни превентивни мерки за да би се намалиле последиците на трансмисија на HCV и HBV инфекции кај пациентите на хемодијализа.

Клучни зборови: инфекција, имунитет, детекција, превенција, антитело, антиген.

Title

Serological markers of hepatitis B and C in patients on hemodialysis

Abstract

Hemodialysis is a necessary and regular lifelong treatment for patients with chronic kidney disease who do not have a transplant. Despite the undoubted benefit of treatment with hemodialysis in this group of patients is evident the risk of infection with hepatitis B and C viruses, which leads to liver damage. On the other hand, immunosuppressive nature of the renal disease often leads to chronicity at these patients, which is an opportunity to expand the infection at other patients on hemodialysis.

With a comprehensive statistical analysis we were able to detect HCV and HBV infections how can potentially be transferred to another organism. The full elaboration of the results of this paper shows the percentage of HBsAg (16.3%), antiHCV (75.5%) and HBsAg / antiHCV (8.2%) patients on hemodialysis (age, sex, years on dialysis) for 2013.

These results (previously noted) indicate the need for constant serological diagnostics and taking appropriate preventive measures that would reduce the effects of transmission of HCV and HBV infection on hemodialysis patients.

Keywords: infection, immunity, detection, prevention, antibody, antigen.

Содржина (Contents)

1 Вовед.....	9
1.1 Хемодијализа.....	10
1.1.1 Принципот на лекување.....	11
1.1.2 Компликации од дијализното лекување.....	12
1.1.3 Васкуларни пристапи за хемодијализа.....	14
1.2 Хепатитис тип Б.....	19
1.2.1 Етиологија	19
1.2.2 Епидемиологија.....	20
1.2.3 Клиничка слика.....	23
1.2.4 Дијагноза.....	24
1.2.5 Превенција.....	26
1.3 Хепатитис тип Ц.....	29
1.3.1 Етиологија.....	29
1.3.2 Епидемиологија.....	31

1.3.3	Клиничка слика.....	33
1.3.4	Дијагноза.....	36
1.3.5	Превенција.....	38
2	Цел на специјалистичкиот труд.....	40
3	Материјали и методи.....	41
4	Резултати.....	44
5	Дискусија.....	52
6	Заклучок.....	55
7	Користена литература.....	57

1. Вовед (Introduction)

Бубрезите имаат важна улога во нашето тело бидејќи тие ги отстрануваат отпадните продукти од метаболизмот на човекот и кога тие не функционираат нормално, тогаш отпадните продукти почнуваат да се акумулираат во организмот. Кога бубрезите не даваат одговор на конзервативната форма на третман тогаш ваквата терминалната фаза на хроничното бурежно заболување која означува дефинитивна загуба на бубрежната функција, бара третман со некоја форма на дијализно лекување. Зборот дијализа потекнува од старогрчкиот јазик и значи одделување или сепарација. Во нефролошка смисла, дијализата означува процес елиминација на разградните продукти од метаболизмот по пат на нивно одделување од крвта и исфрлање во надворешната средина.

Според типот на мембраната што се користи за дијализа, како и според употребената техника, денес разликуваме два основни вида дијализа: хемодијализа и перитонеална дијализа. При хемодијализата, дијализниот процес се врши низ артефициелна мембрана, додека при перитонеалната дијализа, перитонеумот се користи како природна полупропустлива мембрана.

Болните со хронична бубрежна слабост на хемодијализа претставуваат ризична група за заболување од hepatitis C и hepatitis B. Кај болните на хемодијализа трансфузијата на крв и честото користење на лекови интравенозно, носи зголемен ризик за пренесување на вирусните хепатити. Покрај пренесувањето со добивање на крв од инфициран дарител, најверојатно инфекциите се шират и преку апаратите за дијализа, рециркулирачки инфициран дијализат.

1.1.Хемодијализа (Hemodialysis)

Дијализниот процес се базира врз два основни физички процеси: дифузија и ултрафилтрација. Иако, нормалната бубрежна функција не се базира врз принципот дифузија, овој процес има пресудна улога во дијализата. Ултрафилтрацијата која е застапена во нормалната бубрежна функција, има цел да го елиминира вишокот на водата од организмот односно има секундарна улога во дијализата. Со процесот дифузија, два раствора со различни концентрации мали молекули, разделени со тенка полупропустлива мембрана, со време ќе се изеденачат. Целофатот, изработен од целулоза, претставува типична мембрана за дијализа. Денес се применуваат и други мембрани. Тие се изработени од природни и вештачки материјали: купрофан, целулоза, ацетат, полиакрилонитрил, полиметилметакрилат, полисулфон, полиамид, поликарбонат и др.

Колку се помали молекулите на растворот, толку побрзо ќе минуваат низ порите на мембраната во услови на различни концентрации. Кога концентрациите ќе се изеденачат, преминувањето низ мембраната во двата правци ќе биде еднакво, а нето-дифузијата ќе биде еднаква на нула. При постоење различни концентрации, нето-дифузијата на малите молекули во растворот има правец од растворот со поголема концентрација кон тој со помала концентрација. Поголемите молекули во растворот ќе дифундираат побавно низ мембраната, а молекулите кои се поголеми од порите на мембраната, воопшто нема да минуваат низ неа. Со процесот ултрафилтрација главно се отстранува вишокот на водата од организмот. Ултрафилтрацијата се базира врз разликата во притисокот од двете страни на мембраната.

Хемодијализата се врши така што крвта од телото тече преку посебни цевки, преку дијализна машина која се прочистува со што минува преку дијализат, а потоа прочистена се враќа назад преку други цевки во телото на пациентот. Најважен дел е дијализатот или вештачки бубрег кој содржи

семипермабилна мембрана за да се формираат капилари. Преку мембраната ќе поминат само молекули со одредена големина, а самиот филтер е прикачен на апаратот за хемодијализа.

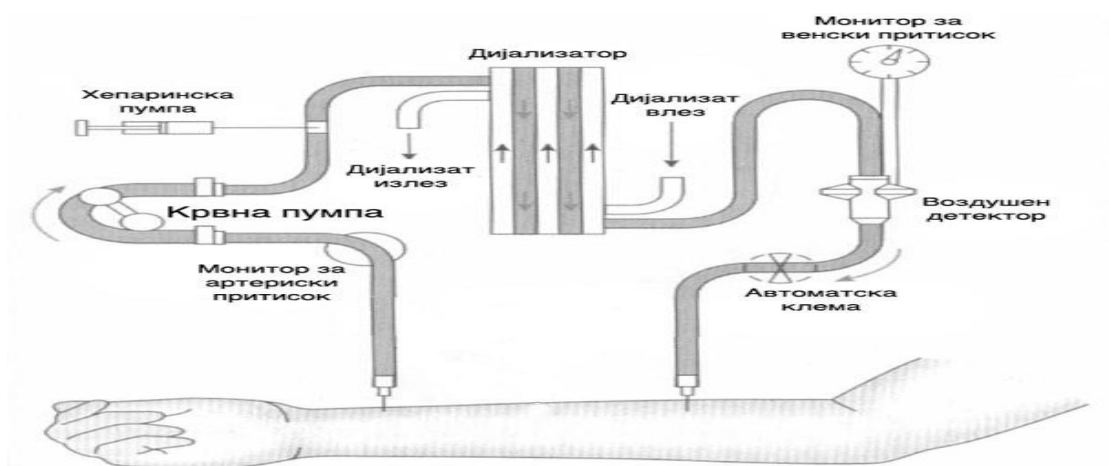
Апаратурата за хемодијализа се состои од три дела:

1. Систем за одведување на крвта- крвен дел
2. Систем за одведување на дијализина течност- воден дел
3. Мембрана- дијализат

1.1.1 Принципот на лекување (Principle of treatment)

Со помош на ротирачка крвна пумпа, крвта оди од пациентот до мембраната преку артериска линија. Откако ќе помине низ дијализаторот, крвта повторно, преку т.н. венска линија, се враќа назад во циркулацијата на пациентот. Овој систем образува дијализно коло.

За да не настане коагулација на крвта во дијализното коло, на пациентот му се дава хепарин интравенозно.



Слика 1. Шематски приказ на дијализното коло.

Figure 1. Schematic representation of dialysis circuit.

Процесот на хемодијализата се изведува со специјален апарат. Во апаратот е вградена крвна пумпа која постојано ја движи крвта низ дијализното коло во една насока. Апаратот има и пумпа за движење на дијализираната течност, потоа уред за мешање на водата за дијализа со концентратот за дијализа, грејач на течностите, како и низа сигурносни уреди: за мерење на притисокот во артериската и во венската крвна линија, детектори за откривање воздух во крвните линии, аларм за сигнализирање руптура на дијализната мембрана и др.

За успешно изведување на хемодијализата потребно е да има доволно количество крв во дијализното коло. Крвниот проток треба да изнесува 250- 300 мл/мин. Тоа се овозможува со поставување адекватен крвен пристап за дијализа. Крвниот пристап може да биде акутен и хроничен. Акутен крвен пристап се обезбедува со пласирање катетер во голем венски сад како што се феморалната, југуларната, субклависката вена. Овој пристап може да се употребува релативно кратко време до неколку недели. За изведување хронична хемодијализа се формира артерисковенска фистула по пат на хируршка интервенција.

1.1.2Компликации од дијализното лекување

(Complications of dialysis treatment)

Иако лекувањето со вештачки бубрег овозможува понатамошен живот на пациентите кои се практично без бубрежна функција, тоа сепак не може во целост да ги замени сите функции кои во организмот ги вршат нивните бубрези. Затоа во текот на својот живот пациентите можат да развијат определени компликации.

Постојат акутни и хронични компликации.

Акутни компликации

Најчестите акутни компликации кои се јавуваат во текот на дијализната сеанса се: хипотензија, грчеви на скелетната мускулатура, гадење и повраќање, главоболки, градна болка, болка во грбот, јадеж, треска, нарушување на срцевиот ритам, хемолиза, воздушна емболија и многу други кои можат да го загрозат животот на пациентот. Но, меѓу тоа постојат модернизирани машини кои имаат контролни уреди и кои овие компликации ги сведуваат на минимум. Како посериозни компликации можат да се наведат анервризмите, тромбозата и емболијата како и инфекцијата која што може да направи сепса на организмот.

Хронични компликации

Хроничните компликации всушност претставуваат клинички синдроми и ентитети кои се јавуваат бидејќи дијализата не е во состојба адекватно да ги замени сите функции на нативните бубрези.

Една таква состојба е бубрежната анемија каде што постои дефицит на создавање на еритропоетин, кој што при нормална функција на бубрезите е во нормална граница. Како болеста напредува така бубрезите не можат да создадат доволно количество на еритропоетин, а со тоа бројот на еритроцитите се намалува и со тоа се појавува анемијата. Со супкутано давање рекомбинантен хуман еритропоетин бубрежната анемија ефикасно се лекува.

Исто така, треба да се внимава на метаболичките нарушувања особено на калциумот и на фосфорот за да се спречи појава на ренална дистрофија. За оврзувачи со намалување на внесување храна која содржи фосфор, давање на активниот метаболит на витаминот Д- калцитриолот.

Кај повеќето пациенти на хронична дијализа честа компликација е хипертрофичната миокардиопатија. Таа се јавува како последица на продолженото постоење на хиперкинетични и хиперволемични состојби, како што се на пример: некоригирана бубрежна анемија, хипертензијата, хроничната

задршка на течности или хиперкинетичната артериовенска фистула. Хипертрофичната миокардиопатија значително го зголемува морбидитетот и претставува најчеста причина за смрт кај болните од хронична дијализа. Пациентите на дијализа имаат зголемен ризик за добивање на вирусни инфекции, особено со хепатит Б и хепатит Ц. Исто така честа е појавата на цисти во бубрезите особено кај оние пациенти кои се долго време на хемодијализа.

1.1.3 Васкуларни пристапи за хемодијализа

(Vascular access for hemodialysis)

Васкуларниот пристап овозможува земање крв од телото на пациентот, нејзин третман во дијализната машина и повторно враќање на крвта во телото на пациентот. Пристапот треба да се направи некое време пред да се започне со хемодијализата бидејќи потребно е време на зрелост. Консултации во врска со васкуларниот пристап треба да се започнат порано се со цел да се избегнат повреди на крвните садови кои што ќе се користат. Честите земања крв или пак ставање на интравенска инфузија на иста рака може да доведе до оштетување на вените што потоа не би можеле да се користат како васкуларен пристап. Бубрежното оштетување може да биде акутно и хронично и според него васкуларните пристапи можат да се поделат во две групи: за привремена хемодијализа или пак трајна хемодијализа, односно времени и трајни васкуларни пристапи.

Времени васкуларни пристапи

Постојат две групи на времени пристапи:

Артерисковенски шантови- кои денес не се употребуваат бидејќи настануваат повеќе проблеми при нивното пласирање, особено кај болни со

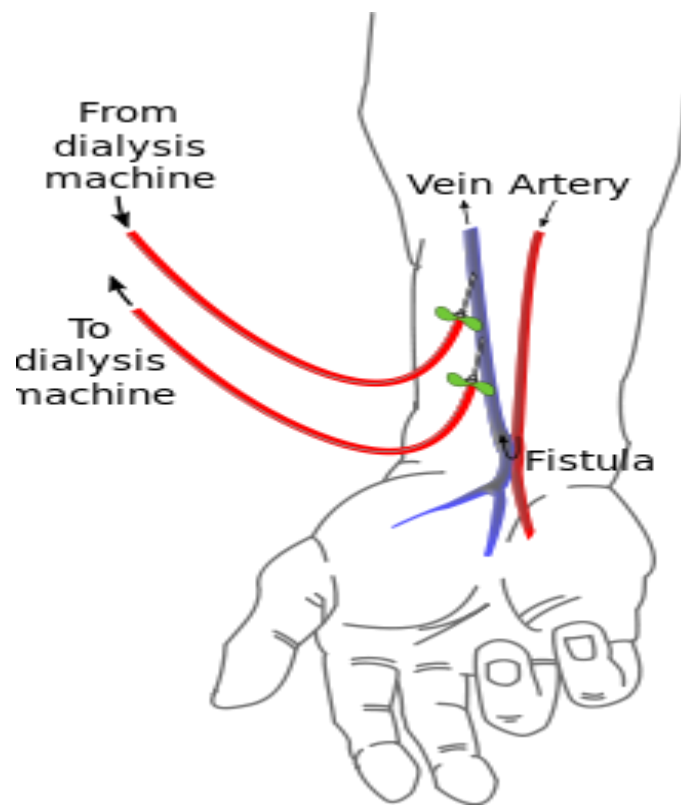
дијабетес и кај некои кои имаат проблеми со крварење, тромбози, тешки инфекции и др.

Централно венски катетри- за разлика од артерисковенски шантови овие пак доста често се употребуваат и особено се погодни поради лесното пласирање и малкуте компликации кои што можат да настанат. Овие катетри најчесто се пласираат на поголемите вени како што се феморалната, субклависка и југуларната вена.

Трајни васкуларни пристапи

Се користат кај болни со хронична терминална бубрежна инсуфициенција за хронична интермитентна хемодијализа. Од нивното добро функционирање директно зависи и добрата рехабилитација и преживувањето на болните. Генерално се поделени во две групи: примарни- артерисковенска фистула, секундарни- васкуларни графтови и катетри.

Артерисковенска фистула: тоа е најчест васкуларен пристап, бара хируршка процедура. Првата хируршка процедура, артериовенска фистула, била направена во 1966 година и тоа успешно изведена, а по неа се направени многу други кои придонеле овој начин на лекување да стане најдобар васкуларен пристап за хемодијализа, со најмало појавување на тромбози, инфекции и сите други компликации кои настануваат од хемодијализата. Всушност тоа претставува еден вид анастомозирање на една вена со соседна артерија со што се обезбедува доволно количество на крв во вената. Најпогодни вени се оние на раката односно на подлактица и надлактица, цефаличната вена на надворешната страна и базиличната вена на внатрешната страна и тоа на онаа рака која што помалку е доминантна. Без оглед на позицијата или начинот на кој е направен, пристапот се наоѓа под кожата. Над подлактицата се подврзува цефаличната вена со радијалната артерија и тоа т.н радиоцефалична фистула, тоа може да се забележи на слика број 2.



Слика 2. Приказ на на артериовенска фистула

Figure 2. Display of arteriovenous fistula

Пред да се направи фистулата потребно е да се направи предоперативен преглед, ултрасонографија со тоа што ќе се види во каква состојба се наоѓаат венските и артериските крвни садови. И откако ќе помине потребното време(најмалку 3 месеци од правењето на фистулата) се почнува со хемодијализата при што се внимава креатинин клиренсот да биде помал од 20мл/минута кај болни со хронична бубрежна инсуфициенција. При изведувањето на хемодијализата треба да се внимава на крвниот проток, бидејќи доколку дојде до негово намалување, не може да се изведе комплетна и квалитетна хемодијализа со тоа што доаѓа до појава на тромбоза на артерисковенската фистула. Доколку настане тромбоза тогаш потребно е да се даде медикаментозна терапија, да се направи хируршка интервенција, разни тромбектомии или пак да се направи нов васкуларен пристап,

Васкуларен графит

Тој е редовно секундарен васкуларен пристап во речиси сите земји во светот освен во САД, каде што може да биде примарен, иако овој нивни став нема големо медицинско оправдување. По своето потекло може да биде од биоматеријал и синтетички материјал.

Биографтовите се делат на:

1. Автологни графтови. Се користи сафенската вена од човек која се вградува кај болниот на неговата рака.
2. Хомологни графтови:
 - a) Хомологна сафенска вена
 - b) Хомологна човечка умбиликална вена
 - c) Човечки артериски алографт: артерии од кадавери.
3. Хетерологни графтови:
 - a) Говедска каротидна артерија
 - b) Телешка каротидна артерија.

Понекогаш, вените во раката на пациентот не се погодни за фистула создавањето. Во овој случај, лекарот може да употреби гумена флексибилна цевка да се направи на патот помеѓу артерите и вените. Ова се нарекува синетички графт кој денес најмасивно се употребува. Како материјали се користат полиестери, полиуретани или експандиран тефлон. Овие графтови најчесто се вградуваат на горните екстремитети, а преживувањето е многу пократко во споредба со АВ фистулата. Сепак компликациите како што се стеснување на крвните садови и инфекции, срцева декомпезација се многу почести, а најчести се стенозите кои што мора да се решат во скоро време со стентирање или пак некоја друга хируршка интервенција. Сето ова е прикажано на слика број 3.

Централен венски катетер користи флексибилна цевка која се наоѓа во голема вена, најчесто вратната. Тоа е доста препорачливо ако дијализата мора да започне веднаш, каде што пациентот нема вградено ниту АВ фистула ниту

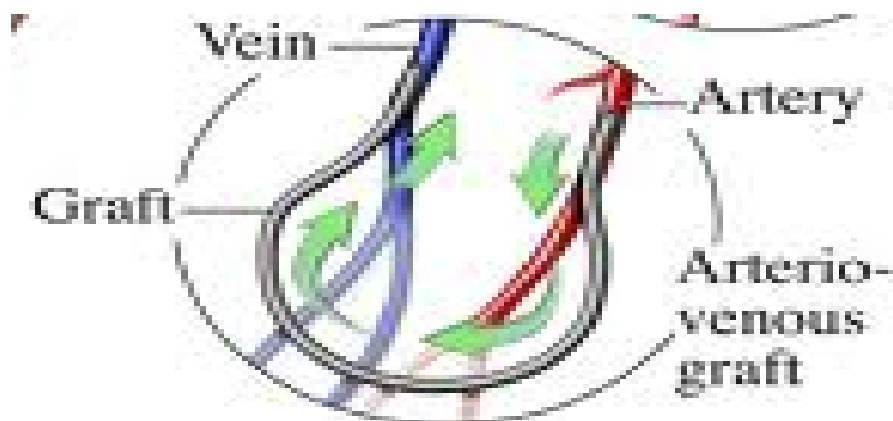
пак графт. Овој тип на пристап најчесто се користи како привремен. Овие катетри имаат некои предности во споредба со АВ фистулите и графтовите:

- Се користат при ургентни состојби
- Имаат задоволителен крвен проток
- Не предизвикуваат хемодинамиски промени
- Лесно се решаваат тромбоцитните компликации

И покрај повеќето предности постојат само неколку негативности кои ги прават помалку користени од другите васкуларни пристапи:

- Поголем процент на појавување на инфекции
- Пократок век на одржување(од неколку дена до максимум неколку години)
- Помал крвен проток отколку фистулите и графтовите

Катетрите имаат најголем ризик од инфекција и најлоша позиција во споредба со другите пристапи, тие треба да се користат само ако примарните фистули или синтетичките графти не можат да се одржат.



Слика 3. Приказ на артериовенски графт.

Figure 3. Display of arteriovenous graft.

1.2 Хепатитис тип Б (Hepatitis B type)

1.2.1 Етиологија (Etiology)

HBV е инфекција на црниот дроб која ја предизвикува hepatitis B вирусот. Хуманиот hepatitis B вирус е округла честичка, припаѓа на групата DNA вируси од фамилијата *Hepadna- viridae* со комплексен антигенски состав. Hepatitis B вирусот се состои од надворешна обвивка и јадро кој содржи вирусна DNA. Обвивката го содржи површинскиот антиген- HBsAg, тој содржи липидна компонента и три полипептиди, а DNA не содржи и како резултат на тоа значи дека таа е неинфективна компонента на HBV.

Јадрото е направено од јадровен антиген HBcAg кои содржи DNA и соодветна DNA полимераза. Третиот антиген е означен како HBeAg се смета како продукт на катализа на HbcAg. HBeAg служи како маркер на виралната способност да ја шири инфекцијата додека DNA полимеразата е важен дел на виралниот уникатен процес на репродукција на вирусот. Секој од овие антигени можат да создаваат соодветни антитела означени како анти-HBs, анти-HBc и анти- HBe кои се докажуваат во серумот на HBV носител. Антителата кон HBcAg припаѓаат кон имуноглобулините тип М и G (анти-HBc IgG и анти-HBc IgM).

Овие протеински продукти се важни затоа што служат за дијагноза на hepatitis B вирусот, следење на текот на инфекцијата и терапискиот одговор. На пример ако серумот содржи HBV DNA, DNA полимераза и HBeAg, тогаш имаме репликација на вирусот во домаќинот и апсолутна инфективност на лицето. Доколку во серумот имаме HBsAg лицето не е инфективно и ако постои контакт на организмот со HBV не значи дека е апсолутно инфективен.



Слика 4.Шематски приказ на hepatitis B вирусот.

Figure 4. Schematic representation of hepatitis B virus.

1.2.2Епидемиологија (Epidemiology)

HBV е акутно заразно заболување еден од најраспространетите облици на хепатитис во светот кој завршува со потполно оздравување или хроничен облик(во околу 10% од случаевите), со можна последица за трајно оштетување на црниот дроб.

HBV инфекцијата претставува глобален јавно-здравствен проблем. Според СЗО (Светска здравствена организација):



Слика5. Географски приказ на проширеноста на hepatitis B во светот

Figure 5. Geographical representation of the progression of hepatitis B in the world

-Околу 2 милијарди луѓе во светот биле заразени со овој вирус во текот на животот.

-350 милиони (5% од светската популација) остануваат хронични носители на инфекцијата, најголемиот број воопшто и не знаејќи дека можат да ја пренесат болеста или да развијат тешки оштетувања на црниот дроб.

- Над 1.000.000 луѓе умираат секоја година поради акутни и хронични последици од HBV, а уште поголем број развиваат сериозни компликации како цироза, црnodробна декомпензација и хепатоцелуларен карцином.

Според интензитетот на ендемичноста разликуваме три зони кои се прикажани на слика број 5.

- Зона со ниска ендемичност: западна Европа, северна Америка, Австралија, каде 3-5% од лицата се носители на anti HBC додека 0,1-0,5% хронични носители на HbsAg.
- Зона со средна ендемичност: источна Европа, медитеранскиот басен, Средниот Исток, земјите од бившиот СССР, јужна Америка, каде 20-50% од лицата имаат antiHBC; 2-7% се хронични носители на HbsAg.

- Зона со висока ендемичност: Кина, југоисточна Азија, Супсахариска Африка, каде 70 - 90% од лицата имаат antiHBC, 8 - 15% се хронични носители на HbsAg.

Единствен резервоар на болеста е човекот - заболел или носител. HbsAg може да се најде во: серум, сперма, плунка, мајчино млеко, пот, ликвор, вагинален секрет, телесни течности и ткива. Но, поголемо епидемиолошко значање имаат: серумот, плунката, спермата и вагиналниот секрет.

Основни патишта на пренесување се: парентералниот начин, вертикалниот пренос од мајка на плод, сексуалниот начин и контактен начин преку плунката.

Парентералниот начин - настанува со користење контаминирани, нестерилни шприцеви, игли, нестерилни инструменти во хирургијата и стоматологијата, интравенска апликација на дрога, трансфузија на крв и крвни деривати, тетовирање и пирсинг со нестерилни инструменти и др. Најекспонирани на овој начин на инфекција се интравенозни наркомани, некои здравствени работници, политрансфундирани болни и болни на хемодијализа.

Кај болни на хемодијализа најочигледна форма на трансмисија на HBV е преку трансфузија контаминирани крвни продукти како резултат на тоа инфекциите кај пациентите на хемодијализа корелираат со бројот на крвните трансфузии.

Многу веројатно е дека контаминацијата на околината има суштинско значење во ширењето на HBV во дијализните единици. Навистина, овие инфекции при пациентите на дијализа корелираат со времето спроведено на хронична хемодијализа и инциденцата на нови инфекции ќе корелира со преваленцата на HBV носителите во дијализната единица.

Контаминацијата на копчињата и површините на дијализните машини со инфицирана крв или секрети може да доведе до ширење на инфекциите кај пациентите и медицинскиот тим.

Аксиденталното боцнување со игла експонирана на HBsAg позитивен пациент е честа форма на трансмисија.

Од непарентералните патишта на ширење на HBV инфекцијата доминира сексуалниот начин, кој е застапен најмногу кај жени и мажи хетеросексуалци и мажи хомосексуалци, потоа кај брачниот партнер на HBV хронично носителство и кај проститутки поради честото менување на партнерите. Непарентералниот начин може да настане преку плунка, преку фецес, урина и др.

Времето на активната репликација на вирусот во хепатоцитот соодејствува со покачената концентрација на HBsAg. DNA полимераза и вирусните честитки во серумот.

1.2.3 Клиничка слика (Clinical presentation)

Hepatitis B вирусот може да предизвика акутна и хронична црнодробна болест. Инкубациониот период на вирусниот B hepatitis најчесто е околу 30- 180 дена, потоа следи иницијален стадиум во траење од 3- 10 дена. Но, и во тој период (период на инкубација), т.е. во периодот до појавата на првите симптоми на болеста, лицето е заразно, а тоа значи дека може да го пренесе вирусот на друго лице, иако не е свесно дека го носи вирусот во себе.

Најчести симптоми се: губење на апетитот, замор, гадење, повраќање, слаб апетит, малаксаност, чешање, болки во stomакот под десен ребрен лак.

Предиктеричниот период на болеста може да трае до неколку недели. Започнува со некои незабележителни тешкотии: истоштеност, замор, зглобни болки, а некој пат и со избивање на маклопапулозен осип и чешање. Честопати овој стадиум на болеста отсуствува.

Иктеричниот стадиум е обележан со појава на смеѓо-црвена боја на урината, жолта преобоеност на склерите и другите слузници, а подоцна и на

целата кожа. Кај поголем дел од болните претходно појавените симптоми во овој период се подобруваат.

Многу мал број се развива акутен фулминантен облик на хепатит. Кај овие луѓе може да се појават хеморагии поради нарушена хемостаза, едем на мозокот со појава на нарушена свест до кома, тешки метаболни промени со развој на хепаторенален синдром, кардио-пулмонални компликации и егзитус. Акутниот фулминантен хепатитис е многу тешка форма на хепатит, се развива многу брзо и може да има фатални последици, ако веднаш не почне да се лекува.

Околу 5-10% проценти од заразените пациенти никогаш нема да создадат антитела кон вирусот и ќе станат hepatitis B вирусоносители, најчесто без да знаат и тоа настанува најверојатно поради дефицит на имуниот одговор на организмот кон вирусната инвазија. Кај хроничните вирусоносители покачен е ризикот за развој на црнодробни заболувања, како цирозата и ракот на црниот дроб, бидејќи HBV директно ги напаѓа клетките на црниот дроб (хепатоцитите). Кај хроничните носители е присутно хронично воспаление на црниот дроб, кое понатаму може да премине во цироза и рак на црниот дроб. Еден дел од хроничните носители на HBV воопшто не прележале акутна хепатална болест или тоа било сосема лесна абортивна клиничка манифестација кој обично болниот не ја памти. Хроничното асимптомско HBV носителство се открива случајно или при крводарување.

1.2.4 Дијагноза (Diagnosis)

Дијагнозата се поставува врз основа на клиничката слика, биохемиските параметри, со следење на вредностите на билирубинот и трансаминазите и специфична серолошка дијагностика за докажување на присуство на вирусните маркери.

Маркери на HBV инфекција се:

HBsAg- Присуството на овој антиген е индиректен доказ за присуството на вирусот. HbsAg во крвта и телесните течности значи дека гените за овој антиген се присутни и даваат своја експресија во организмот. Ова значи дека целосниот вирусен геном е присутен. HbsAg се дектира со RIA и EIA.

Се јавува во серумот меѓу првата и десетата недела по експозицијата. Перзистирање на HBs антигенемија повеќе од 6 месеци укажува на хронична инфекција. Се смета дека 5-10 % од имунокомпетентните адулти по прележување на акутната инфекција остануваат хронично инфицирани.

Anti HBs- Исчезнување на HBsAg е следено со појава на anti HBs, противтело кое е сигнал за оздравување од HBV инфекцијата, незаразност и заштита од повторна инфекција со hepatitis B вирусот. Anti HBs е противтело кое се јавува по успешна вакцинација. Во некои случаи можна е заедничка егзистенција на HbsAg и anti HBs. Овие противтела се неспособни да го неутрализираат циркулирачкиот вирус и овие индивидуи се сметаат за носители на вирусот.

HbcAg- Во тек на акутната инфекција anti HBc е главно од IgM класата. Во случај на серолошка празнина кога HbsAg е исчезнат и недетектибилен, а anti HBs сеуште недетектибилен, anti HBc – IgM е единствен маркер за акутноста на инфекцијата. Наоѓање на anti HBc – IgM се јавува и во случаи на егзацербација на хронична HBV инфекција што може да значи дијагностички проблем. При поволен тек на акутната инфекција anti HBc- IgG перзистира заедно со anti HBs. Anti HBc- IgG перзистира заедно со HbsAg кај оние кои прогредираат кон хронична инфекција.

Изолирано присуство на anti HBc- IgG- значи мината акутна инфекција во полза на домаќинот кога anti HBs паднал под детектибилно ниво или хронична HBV инфекција кога HbsAg е во низок или недетектибилен титар. Се дектира со PCR.

HBeAg- HBeAg е секреторен протеин чие присуство е знак за вирусна репликација и контагиозност. Сероконверзијата во anti Hbe се сличува до третиот месец од инфекцијата и корелира со губење на HBV DNK во серумот. Перзистирање на HBeAg по третиот месец може да значи ризик од хроничитет.

HBV DNK - За детекција на вирусната DNK најчесто во употреба е техниката на PCR. Главната клиничка употреба на тестовите за DNK е оценување на вирусната репликација, нејзина квантификација. PCR помага во регрутирање на кандидатите за антивирусна терапија и мониторирање на терапискиот одговор.

ХБсАг	Анти-ХБс	Анти-ХБц	ХБеАг	Анти-ХБе	Интерпретација
+	-	ИгМ	+	-	Акутен хепатитис Б
+	-	ИгГ ¹	+	-	Хроничен хепатитис Б со активна вирусна репликација
+	-	ИгГ	-	+	Хроничен хепатитис Б со ниска вирусна репликација
-	-	ИгМ	+ или -	-	Акутен хепатитис Б
-	+	ИгГ	-	+ или -	Оздравување од акутен хепатитис Б (имуност)
-	+	-	-	-	Вакцинација (имуност)
+	+	ИгГ	+ или -	+ или -	Хроничен Б хепатитис со хетеротипен анти ХБс
-	-	ИгГ	-	-	Инфекција во минато, лажно позитивен, инфекција.

Слика 6. Интерпретација на серолошките тестови за HBV инфекција.

Figure 6. Interpretation of serological tests of HBV infection.

1.2.5Превенција (Prevention)

Превентивните мерки за заштита од вирусниот hepatitis B можат да се поделат на општи и специфични.

Во категорија на општи мерки се применуваат следниве:

- Користење на игли и шприцеви за еднократна употреба, аинструментите за повеќекратна употреба да се стерилизираат.
- Тестирање на потенцијалните дарители на крв.

-Лицата кои прележале HBV, не смеат да бидат донатори.

-Кај ризичните групи да се спроведе здравствено воспитување.

-Внимателна манипулација на здравствените работници при работа со пациенти, користење заштитни маски и ракавици.

Во категоријата на специфичните мерки се применуваат следниве:

-Специфичната профилакса се споредува со специфична вакцина која содржи HbsAg добиена со генетски инженеринг или рекомбинантна техника.

-Постекспозиционалната имунопрофилакса се споредува кај новородени од HbsAg позитивна мајка со : серум и вакцина.

-Селекција на доброволните дарители на крв и тестирање на секоја крвна единица за присуство на HbsAg.

Тераписка примена само на контролирана и HBsAg негативна целокупна крв, клеточни концентрати и плазма продукти.

Стратегија за контрола на HBV кај пациентите на хемодијализа:

- Скрининг за hepatitis B треба да се направи кај сите пациенти кои почнуваат со хемодијализа или се преместуваат од друг оддел, независно од тоа дали се вакцинирани или не. Скринингот треба да се повторува еднаш на секои 3-6 месеци по започнувањето со хемодијализа во зависност од превенцијата на хепатитис Б во одделот.
- Универзалните правила за крвно трансмисивни болести треба строго да се почитуваат во сите единици за хемодијализа.

Тоа вклучува: Чистење и дезинфекција на инструменти, машини и на околните површини по секоја употреба, да се избегнува делење артикли помеѓу пациентите, често миење раце и користење заштитни ракавици, употреба на заштитни очила и маска за лице. HBsAg позитивните пациенти на хемодијализа треба да се дијализираат во посебни простории и со определени апарати.

- Пасивната имунизација или пасивно-активна имунизација против hepatitis B
треба да се даде за постекспозициска заштита по случајна инокулација на персоналот како превентивен третман и на вработените и на пациентите на дијализа без одговор на вакцината. Активна имунизација

против hepatitis B треба да се направи кај целиот персонал на хемодијализа. Треба да се користат моделите за следниве вакцинации: 0-1-6- месец или 0-1-2-12 месец. Се советува мониторирање на создадениот титар на антитела. Дополнителна доза треба да се даде кај вработените кои не развиле антитела. Пациентите со хронична бубрежна болест е пожелно да се вакцинираат против hepatitis B пред започнување со хемодијализа.

- Пациенти кои се на хемодијализа, а не се вакцинирани, да се вакцинираат. Анти-ХБс-тестирањето се препорачува да се направи 1-2 месеца по првата серија и 6-12 месеци потоа, во зависност од локалната инциденца на хепатитис Б. Дополнителна доза треба да се даде кај пациентите кои не развиле антитела. Последователен тест се препорачува по 6 месеци. Бустер-доза се препорачува кај пациенти кои имаат анти-HBs титар под 10 mIE/ml. За да се спречи репликацијата на вирусот на hepatitis B, треба да се даде интерферон алфа и/или ламивудин кај кандидатите за трансплантација кои имаат хроничен хепатитис Б утврден со биопсија.



Слика 7. Стоп за хепатитис Б

Figure 7. Stop hepatitis B

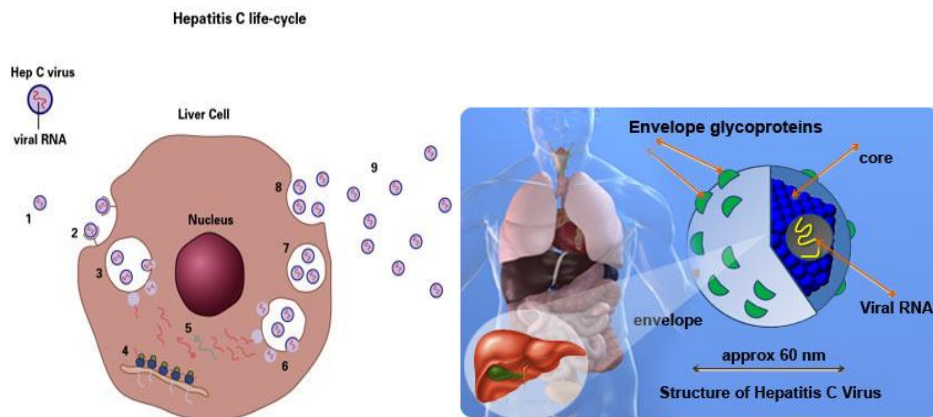
1.3 Хепатитис тип Ц (Hepatitis C type)

1.3.1 Етиологија (Etiology)

Во почетокот на седумдесетите години беше воведено рутинско тестирање на даруваната крв, клеточните концентрати и плазма компонентите за присуство на HBsAg со специфични имунолошки методи. Набрзо беше утврдено дека се појавуваат голем број на посттрансфузиски хепатити кои се HBsAg негативни. Стана јасно дека постојат и други причинители кои предизвикуваат појава на посттрансфузиски хепатити.

По воведувањето на рутинска употреба на осетливи тестови за откривање на hepatitis A и hepatitis B во 1975 година, беше утврдено дека 90% од посттрансфузиските хепатити не се предизвикани ниту од hepatitis A вирус, ниту од hepatitis B вирус, туку од посебен вирус наречен non-A, non-B. Во 1978 година успешно беше пренесен хепатит non-A, non-B од болни со акутен и хроничен хепатит non-A, non-B на шимпанзо, со што се докажа постоење и на трет тип вирусен хепатит, а истовремено се создадоа услови за понатамошни испитувања. Со генетски инженеринг е идентификуван и размножен дел од геномот на вирусот на посттрансфузискиот non-A, non-B hepatitis – HCV што овозможи серолошка дијагноза на HCV инфекција. Hepatitis C вирусот најпрво беше откриен и опишан во 1987 година, а во 1990 година се воведени и тестови за серолошко тестирање за присуство на HCV антитела кај крводарители и болни.

Но, сепак останува еден дел од non-A, non-B хепатитите со непозната етиологија како причина за мал број на посттрансфузиски хепатити и спорадична non-A, non-B инфекција.

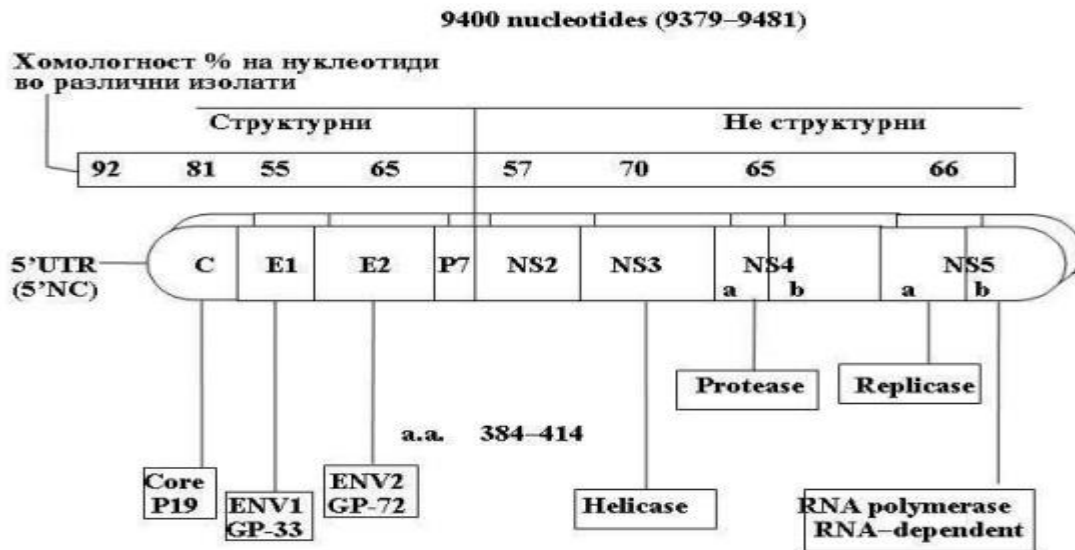


Слика 8. Шематски приказ на Ц вирусот

Figure 8. Schematic representation of C virus

HCV е RNA вирус, од 30-60 nm во дијаметар, со липидна обвивка и ниска вирусна концентрација во серумот, помала од 10 RNA копии/м. Детектибилното количество на RNA изнесува од 10^2 до 10^3 копии. Геномот на HCV има 9.400 нуклеотиди кои кодираат прекурсор на HCV полипротеинот, кој има 3.000 или 3.011 аминокиселини. HCV полипротеинот има голем број антигенски детерминанти, епитопи, од кои некои се употребуваат како маркери на HCV инфекцијата. Припаѓа на фамилија флавовируси. Осетлив е на хлороформ и формалин, а температура од 60 степени го убива за 10 часа.

Геномот на HCV може да се расчленува на: структурален дел, кодирајќи ги сите протеини што ја сочинуваат вирусната структура (јадро, обвивка) и неструктурален дел (N.S.), кодирајќи ги сите други протеини што се сврзани со вирусот. Има и т.н. неразјаснета област ("untranslated region", UTR) на петтиот крај на геномот што е високо зачувана. Во структуралниот дел има три протеини: gp33, gp70 и C22-3 (core или нуклеокапсиден протеин), а во неструктуралниот регион се идентификувани следниве протеини: c100-3, c33-c, c200 и 5-1-1.



Слика 9. Основни карактеристики на HCV геномот.

Figure 9. Basic fetures of the HCV genome.

Генотипизацијата е важна за утврдување на тежината на црнодробнотозаболување, како и утврдување на терапискиот ефект кај болни лекувани со интерферон.

1.3.2 Епидемиологија (Epidemiology)

HCV инфекцијата претставува сериозен и актуелен здравствен проблем. На HCV инфекцијата отпаѓаат околу 90% од пострасфузиските хепатити кои имаат парантерална експозиција: 63% кај болните со експозиција во домашна средина или со сексуална експозиција и 53% кај болни со непознат извор на инфекција.

HCV инфекција е пронајден низ целиот свет. Прелиминарните епидемиолошки испитувања сугерираат дека во светот има повеќе од 100 милиони хронични носители на non-A, non-B хепатит. Во западна Европа и САД секоја година се регистрираат повеќе од 350.000. Најновите соопштенија покажуваат дека годишната инциденца на акутен хепатит Ц опаѓа од 180.000

на 35.000 нови случаи годишно. Моментално во Америка има околу 3,9 милиони инфицирани лица. Околу 15% од сите нови случаи акутен вирусен хепатит, отпаѓаат на акутен хепатит Ц. Во Австралија има околу 100.000 хронични носители на HCV, а годишно се регистрираат преку 10.000 нови случаи.

Пренесувањето на HCV инфекцијата настанува по парентерален, вертикален и непарентерален пат.

Парентералниот начин настанува преку:

- Трансфузија на крв, клеточни концентрати и плазма продукти.
- Хемодијализа. Болните на хемодијализа претставуваат високо ризична група за заболување од hepatitis C. Кај болните на хемодијализа трансфузијата на крв носи зголемен ризик за пренесување на HCV инфекција, но не е и единствен начин на пренесување. Покрај пренесувањето со добивање на крв од инфициран дарител, најверојатно, HCV инфекцијата се шири и преку апаратите за дијализа. Преваленцијата на HCV антителата кај болните на хемодијализа е висока и корелира со годините поминати на хемодијализа.
- Трансплантација на ткива и органи- по трансплатација на органи чест и сериозен проблем претставува појавата на заболувања на црниот дроб и добивање на HCV инфекција.
- Интравенозните наркомени имаат исто така висока преваленција за HCV антитела.
- Тетовирање, пирсинг и циркумцизија (обрежување) со несоодветно стерилизирана опрема.
- Трансмисија на HCV инфекцијата е можна преку користење на нестерилизирани игли, шприцеви и друга контаминирана медицинска опрема.
- Здравствените работници кои се изложени на контакти со крв имаат поголема можност за добивање на HCV инфекција.

Вертикалниот начин на пренесување на HCV инфекција:

- Жена со HCV понекогаш може да му ја пренесе болеста на нејзиното бебе во текот на бременоста или при породувањето. Ризикот е поголем ако мајката била неодамна заразена или ако има инфекција со HIV-вирусот.

Непарентералниот начин на пренесување на HCV инфекција:

- HCV ретко се пренесува преку сексуални односи, меѓутоа веројатноста за тоа е поголема ако се дојде во контакт со крв.
- Многу други телесни течности како што се: семената течност, урината и слюнката не го содржат вирусот на HCV, но доколку овие содржат крвни партикли тогаш постојат можни пренесувачи на HCV инфекцијата.
- Се мисли дека болеста не може да се пренесе преку мајчиното млеко, освен ако тоа е заразено со крв.

1.3.3 Клиничка слика (Clinical presentation)

Акутната HCV инфекција не може клинички да се одвои од акутната инфекција која е причинета од кој било друг вирус на хепатитот. Инкубациониот период за акутен HCV изнесува 15-160 дена, средно 6 недели, и се базира на истражувања кај трансфундирани приматели.

Заболувањето започнува постепено. Може да помине како аноктерична, иктерична, тешка и фулминантна форма.

- Аноктеричната форма на акутен HCV се јавува почесто со лесни облици на болеста и најчести симптоми се: повеќедневен замор, болки во епигастриумот, гадење со ретко повраќање, болки во зглобовите,

поретко се јавува осип во споредба кај болните од акутен HBV, зголемување на црниот дроб. Овие симптоми можат да траат неколку дена, но можат да перзистираат и повеќе недели. Симптомите можат да исчезнат и повторно да се појават во наредните месеци.

- Иктеричната форма на акутен HCV се манифестира со појава на иктерус, малаксаност, анорексија, болка под десен ребрен лак, зголемена телесна температура, болки во мускулите и зглобовите и главоболки. Урината е со кафеаво- црвена боја, бојата на видливите делови од слезницата е жолта, а покасно пожелтува и кожата и чешање по кожата.
- Фулминантна форма на акутен HCV се карактеризира со висока фербилност, интензивен иктерус, знаци на крварење, губење на интелектуалните функции и дезориентација. Може да заврши со оздравување или со смрт ако се развие сомноленција, сопор, хепатална кома со немир, гастроинтестинално крварење и акутен хепаторенален синдром.

Екстрахепаталните манифестации на акутен вирусен hepatitis C не се забележани, но поретко се регистрирани состојби на појава на апластична анемија, артралгијаи агранулоцитоза кај болни со hepatitis C. Екстрахепаталните манифестации многу почесто се поврзани со HBV инфекцијата.

Серолошките методи за откривање на вирусна RNA и антитела за вирусни протеини во акутната фаза на хепатитис Ц сеуште имаат мали дијагностички можности. Докажано е дека 50% а можеби и повеќе од 70-80 % од инфицираните болни не успеваат да го елиминираат вирусот за време на акутната фаза на болеста. Антителата на срцевиот протеин и неколку неструктурни протеини, вклучувајќи ги NS3 и NS4, вообичаено се развиваат и перзистираат кај овие болни, во споредба со оние болни кои го елиминираат вирусот за време на акутната фаза и често во оваа фаза имаат ограничен антитело одговор.

Биохемиските анализи за хепатоцелуларна дисфункција (покачување на серумската ALT и нивото на билирубинот) се значително со пониски вредности кај акутен хепатитис Ц, споредени со вредностите на биохемиските анализи кај болни со акутен хепатитис А или акутен хепатитис Б. Нивото на аминотрансферазите може да биде монофазично, бифазично или полифазично.

Поголем број на случаи со акутен посттрансфузионски hepatitis C преминуваат во хронично црнодробно заболување. Хронично црнодробно заболување добиваат околу 50- 70% од болните со HCV инфекција и 10- 15 %од болните со HBV инфекција. Повеќето од болните со хронична HCV инфекција се асимптоматични и со ниски или нормални вредности на трансаминазите. Хроничните инфекции обично се со полесна клиничка слика. Најчести симптоми се : болка во пределот на епигастриумот, брзо заморување, губење апетит, непоносливост од одредена врста храна, рецидивирачко гадење, напнат stomak. Кај 5% од болните постои промена во бојата на урината или столицата. Црниот дроб најчесто е во граница на нормала или зголемена за 1-2 см.

Функционалните тестови на црниот дроб често можат да бидат нормални или да покажуваат само мали покачувања на ALT. Отсуство на зголемени вредности на ALT не ја исклучува хроничната HCV инфекција. Клиничките студии работени со користење на ALT како “сурогат” маркер за HCV инфекција кај крводарителите, сугерираат дека повеќе од половината од сите виремични болни имаат нормални ALT вредности. Серумската ALT активност е многу слаб индикатор за повеќе хронични, црнодробни заболувања асоцирани со HCV инфекција, бидејќи вредностите на ALT и AST се често нормални или лесно покачени, дури и кај болни со напреднато црнодробно заболување.

Сегашните студии сугерираат дека најмногу од болните се со хронична HCV инфекција и имаат HCV антитела кои се откриваат со тестовите од втората генерација (ELISA).

Опишани се повеќе екстрахепатични манифестации, меѓу кои криоглобулинемија, мембранопрлиферативен гломерулонефритис, порфирија кутнанеа тарда.

Околу 50-70% од инфицираните болни добиваат хроничен хепатит, а 20 % од нив по еден подолг временски период поминуваат во цироза, а по 23,4 години можат да развијат хепатоцелуларен карцином.

1.3.4 Дијагноза (Diagnosis)

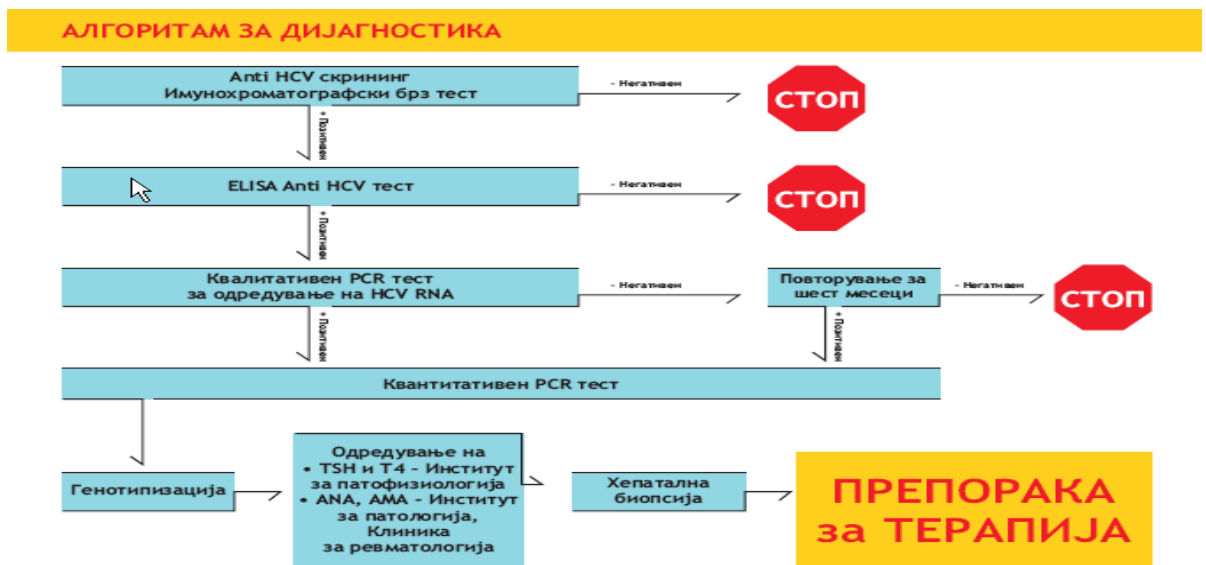
Дијагнозата на HCV инфекцијата се поставува врз основа на клиничката слика и лабораториските испитувања: биохемиските, серолошки, хистолошки и имунохистолошки.

Биохемиските испитувања: ALT и AST се двата најважни црнодробни ензими кои се нарекуваат аминотрансферази и се покачуваат кога постои воспалителен процес во црниот дроб. Кај некои пациенти со HCV овие ензими можат да бидат во границите на нормалата или благо покачени, но тоа не значи дека болеста е во мирување.

Серолошки методи:

- Скрининг тестови: RIA, EIA, ELISA HCV антитела тестови. Овие тестови го детектираат присуството на специфични антитела кои ги создава организмот заразен со вирусот на hepatitis C. На тој начин се докажува дали лицето некогаш било во допир со вирусот, но не и дали во моментот боледува од HCV. Ова е првиот чекор во специфичната дијагноза и ако тестот е позитивен, треба да се испита дали има вирус во крвта.

- Конфирмативни тестови за HCV антитела. Овие тестови се брзи, евтини, имаат голема специфичност и сензитивност, подобри од примарните ELISA тестови.
 - ПЦР-ТЕСТИРАЊЕ (според англ. Polymerase Chain Reaction или полимераза верижна реакција). Овој тест го открива присуството на вирусот во крвта и ни е показател за активна вирусна инфекција. ПЦР тестот може да открие вирусната RNA во текот на една до две недели од контактот со HCV. Ако пациентот е ПЦР-позитивен, што е потврда за активна вирусна инфекција, тогаш треба да продолжи со целокупната дијагностичка процедура.
- ПЦР се карактеризира со екстремно висока чувствителност и висока специфичност, но ова метода е скапа и бара многу време.



Слика10. Алогаритам за дијагностика

Figure 10. Alogaritam for diagnostic

Хистолошка дијагноза:

- Биопсијата на црниот дроб е едноставна дијагностичка процедурапри која се одредува степенот на оштетувањето на црниот дроб и стадиумот на фиброзата.

Имунохистолошка дијагноза:

- Докажување на HCV антиген во хепатоцитите.
- In situ детекција на HCV RNA.
- In situ хибридизација.

1.3.5Превенција (Prevention)

Поради високата преваленција на HCV антитела кај крводарителите во нашата држава се наметнува потребата од задолжително тестирање на секоја крвна единица за присуство на HCV антитела, што денес е со закон утврдено и се очекува рапидно да сенамали ризикот од трансмисија на HCV инфекција преку целокупна крв, клеточни концентрати и плазма компоненти. Отстранување на крводарители кои припаѓаат на ризични групи.

Потребно е плазмата и нејзините деривати да се подготват со претходноотстранување на вирусите со биолошка, физичка и хемиска инаktivација и пастеризација, воведување на систем на хемовигилност, воведувањена PCR на плазмата во Република Македонија.

Постои потреба постојано да се следат и проверуваат резултатите од испитувањата за хепатит Ц во светот, со што на време би се применувале оние значајни сознанија кои вистински го унапредуваат спектарот на испитувањата и мерките за борба против посттрансфузискиот хепатит.

Вакцина за заштита против HCV инфекција до денес не е произведена. Пасивна заштита со примена на специфични имуноглобулини со висок титар не се применува. Поради ова спречувањето на преносот на HCV инфекција може да се спречи само со избегнување на контакт со вирусот.

Стратегија за контрола на HCV кај пациентите на хемодијализа:

Скринингот за anti HCV треба да се направи кај сите пациенти кои почнуваат хемодијализа или се преместуваат од друг оддел. Скринингот треба

да се направи еднаш на 6 месеци на хемодијализа. HCV скринингот треба да вклучува ЕЛИСА-есеј и потврда на резултатот со поспецифична метода како што е РИБА.

Универзалните правила за крвно - трансмисивни болести треба строго да се почитуваат во сите единици за хемодијализа.

Тоа вклучува: Чистење и дезинфекција на инструменти, машини и на околните површини по секоја употреба, да се избегнува делење артикли помеѓу пациентите, често миење раце и користење заштитни ракавици, употреба на заштитни очила и маска за лице. HBsAg позитивните пациенти на хемодијализа треба да се дијализираат во посебни простории и со определени апарати.

Според универзалните правила кои се покажале како најефективни превентивни мерки, анти HCV позитивните пациенти треба да се дијализираат во посебни простории, со посебен персонал. Ова се препорачува во оддели со висока преваленција на HCV инфекција.

Алфа-интерферон треба да се даде и кај пациенти со HCV докажан со биопсија, како резултат на HCV-инфекција, додека чекаат трансплантација на бубрег.



Слика11. Стоп за хепатитис Ц

Figure 11. Stop hepatitis C

2. Цел на специјалистичкиот труд (Purpose of the specialized work)

Главната цел на специјалистичкиот труд е да се утврди присуството на HBsAg и HCV антитела кај болните на хемодијализа.

Останатите подцели се:

1. Детекција на покачени вредности на хепаталните маркери AST, ALT, и билирубинот кај болни на хемодијализа, носители на маркерите на хепатит Б и Ц.
2. Да се анализираат можните ризик фактори.
3. Да се предложат превентивни мерки против HBV и HCV инфекции кај пациенти на хемодијализа.

3. Материјал и методина работа (Material and methods for work)

За да ги добиеме резултатите и одговорот на прашањето формулирано како цел на овој труд, ги анализираме податоците од дневниците за евиденција на опфатените пациенти со бубрежна болест во терминална фаза, како и дневниците од трансфузиолошката и биохемиската лабораторија за детекција на серолошките маркери.

Во испитувањето се опфатени податоци за 49 пациенти во периодот за 2013 година. Анализираните пациенти се поделени според возраста, полот, години на дијализа и се тестирани на HbsAg, anti HCV во лабораторијата на Одделението за трансфузиологија во Штип, исто време се тестирани и вредностите на AST, ALT и билирубинот во Биохемиската лабораторија при Клиничката болница во Штип.

Тестирањето на HbsAg и anti HCV е работено со најновата лабораториска опрема, со ензимско имунохемиски методи.

За тестирање на HbsAg е користен ELISA тестот Enzygnost 5,0 и 6,0. Тоа е имуно-ензимски тест за квалитативна детекција на хепатит Б антиген во серум и плазма. Се изведува со автоматски процесори, со тестирање на секој примерок поединечно. Тестот е базиран на методата во два чекори:

1. HbsAg содржан во примерокот реагира симултано со поликлоналните HBs антитела со кои се обложени вдлабнатините од микроплочата и со коњугат 1(anti HBs/biotin, сино обоен).
2. По отстранувањето на неврзаните реактанти, коњугат 2 (Streptavidin/Pod, жолто обоен) реагира со коњугат 1.

Ензимската активност на врзаниот коњугат 2 е одредена со реакција со сина боја, а ензимската конверзија на хромогенот се завршува со додавање на растворот за запирање (жолто обоена реакција).

Интензитетот на обојувањето е пропорционален со концентрацијата на антигенот во примерокот.

За тестирање на anti HCV антитело се користи методата Hepatitis C virus Encoded Antigen со реагенс Ortho HCV 3.0 ELISA Test System with Enhanced Save. Тоа е квалитативен реагенс за детекција на антитела на хепатит Ц вирус во хуман серум или плазма. Три рекомбинантни антигени кои се користат во овој тест систем се : c22-3, c200 и NS5.

Тестирањето на хепаталните маркери AST, ALT и билирубинот се врши со автоматскиот биохемиски анализатор Dimension Siemens.

На ALT метод се користи автоматскиот биохемиски анализатор Dimension Siemens кој е дијагностички тест наменет за квантитативно определување на аланин аминотрансфераза било од серум или плазма.

Принципот на методата: Аланин аминотрансфераза ја катализира реакцијата на трансформација од L-аланин со α -кетоглутарат при што се формира L-гултамат и пируват. Пируватот кој е формиран се редуцира до лактат со помош на лактат дехидрогеназа како ензим индикатор со симултана оксидација на никотинамид-аденин-динуклеотид(NADH). Промените во абсорбансата на 340 nm се мерат континуирано и тие се директно пропорционални со АЛТ активноста.

Референтни вредности:ALT 6-37 U/l.

На AST метод се користи автоматскиот биохемиски анализатор Dimension Siemens кој е дијагностички тест наменет за квантитативно определување на аспартат аминотрансфераза било од серум или плазма.

Принципот на методата: аспарт аминотрансфераза ја катализира реакцијата на трансформација од L-аспартат со α -кетоглутарат при што се формира L-гултамат и оксалат. О кој е формиран се редуцира до малтат со помош на малтат дехидрогеназа како индикатор, со симултана оксидација на никотинамид-аденин-динуклеотид(NADH). Промените во абсорбансата на 340 nm се мерат континуирано и тие се директно пропорционални со AST активноста.

Референтни вредности:AST 5-30 U/l.

На билирубинот како метод се користи автоматскиот биохемиски анализатор Dimension Siemens кој е дијагностички тест наменет за квантитативно определување на билирубинот било од серум или плазма.

Принципот на методата: Серум или плазма се додава на растворот на натриум ацетат и кафеин-натриум бензоат, кој потоа се додава на дијазотидна сулфанилна киселина за да се создаде розов азотобилирубин, натриум ацетатот ја пуферира рН на реакцијата на дијазотизацијата, каде кафеин-натриум бензоатот го забрзува куплирањето на билирубинот со дијазотизирана сулфанилна киселина. Реакцијата се прекинува со додавање на аскорбинска киселина, која го уништува вишокот на дијазо реагенсот. Јакиот раствор на алкален тартарат потоа се додава за да се преобрази розевиот азобилирубин во син азотобилирубин и интензитетот на бојата во црвена на 600 nm.

Референтни вредности: 0,2-1,0 mg/dL(3-17 μ mol/L).

4. Резултати (Results)

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички.

Табела 1- Дистрибуцијата на пациентите спрема наодот на HBsAg(мажи, жени) за 2013 година.

Tabele 1- Distribution of patients according to the findings of the HbsAg (men,women) in 2013 year.

HBsAg	Мажи	Жени	Вкупно	
Негативни	21	20	41	83,7%
Позитивни	4	4	8	16,3%
Тотал	25	24	49	100%

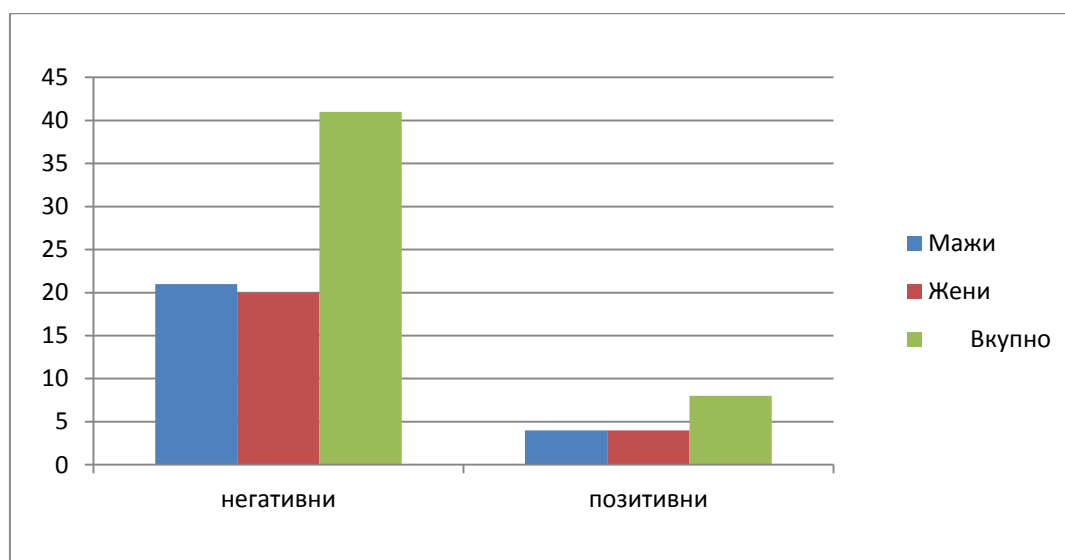


График 1-Дистрибуцијата на пациентите спрема наодот на HBsAg (мажи, жени) за 2013 година.

Табела 2- Дистрибуцијата на пациентите спрема наодот на anti HCV (мажи, жени) за 2013 година.

Tabele 1- Distribution of patients according to the findings of the anti HCV (men,women) in 2013 year.

AntiHCV	Мажи	Жени	Вкупно	
негативни	7	6	13	26,5%
позитивни	19	17	36	73,5%
тотал	26	23	49	100%

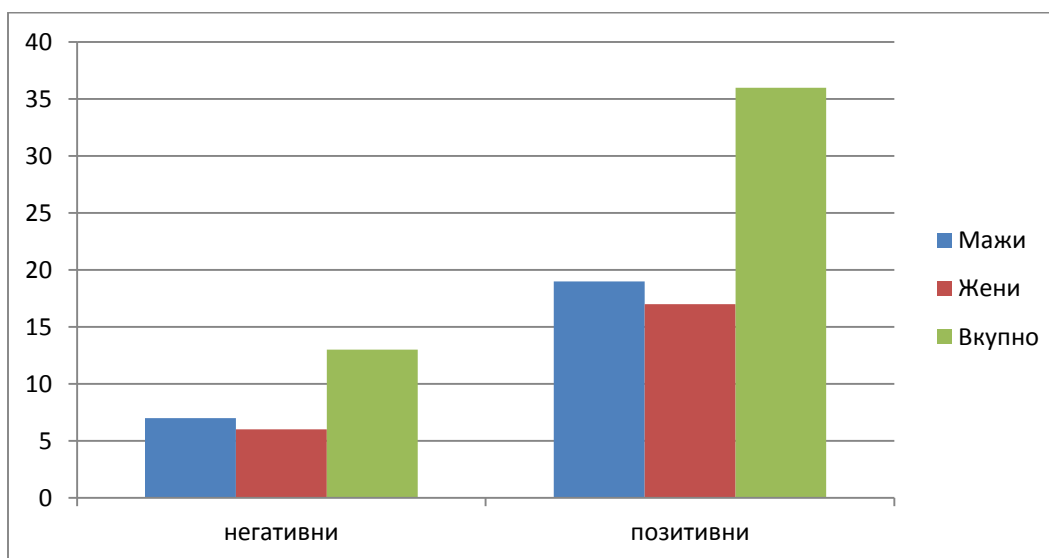


График 2-Дистрибуцијата на пациентите спрема наодот на antiHCV (мажи, жени) за 2013 година.

Табела 3- Дистрибуција на пациентите спрема наодот на antiHCV/HBsAg (мажи, жени) за 2013 година.

Tabele 3- Distribution of patients according to the findings of the anti HCV/HBsAg (men,women) in 2013 year.

antiHCV/HBsAg	Мажи	Жени	Вкупно	
негативни	24	21	45	91,8%
позитивни	1	3	4	8,2%
тотал	25	24	49	100%

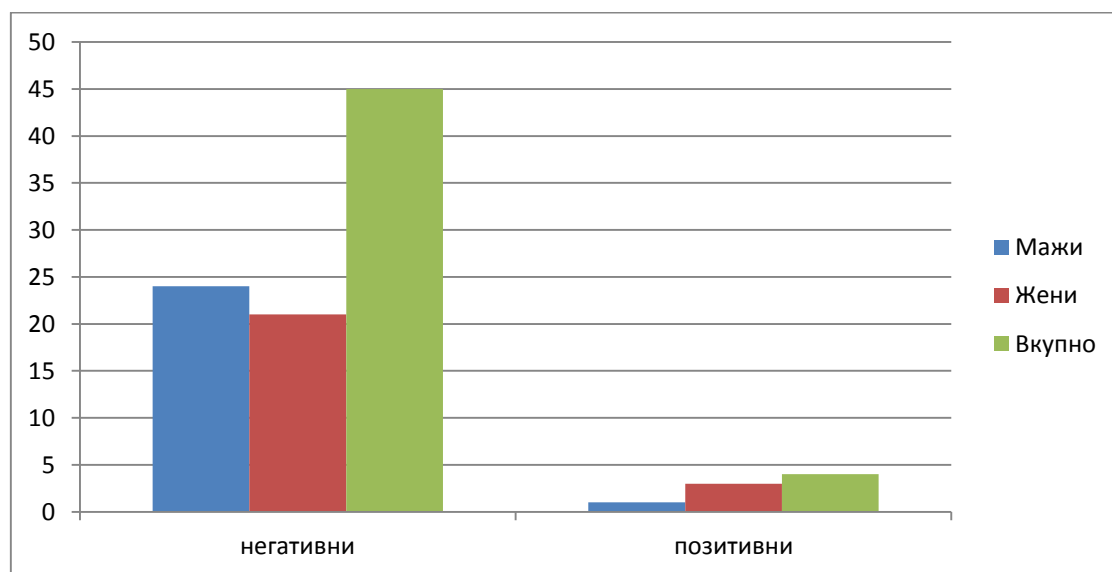


График 3 -Дистрибуцијата на пациентите спрема наодот на antiHCV/HBsAg(мажи, жени) за 2013 година.

Табела 4- Дистрибуција на пациентите спрема наодот на antiHCV и ХДП

Tabele 4- Distribution of patients according to the findings of the anti HCV and years of hemodialysis

ХДП(години)	antiHCV -		antiHCV +		вкупно	
0-1 год	8	40%	12	60%	20	100%
2-5год	5	31,3%	11	68,7%	16	100%
6-10год	нема	0%	8	100%	8	100%
>10год	нема	0%	5	100%	5	100%
Тотал	13		36		49	100%

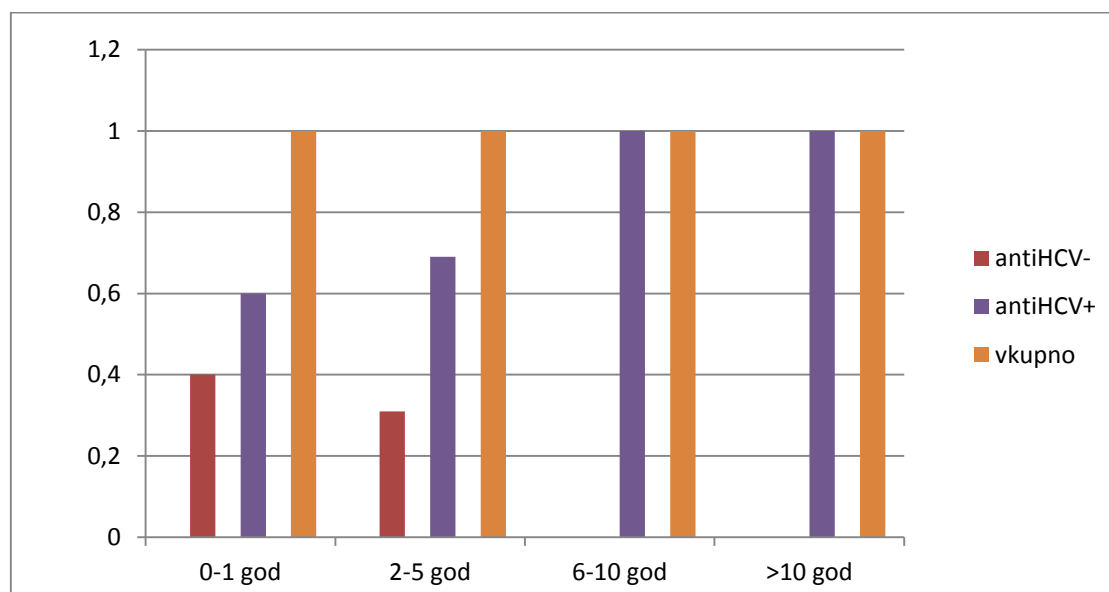


График 4- Дистрибуција на пациентите спрема наодот на антиХЦВ и ХДП

Табела 5- Дистрибуција на пациентите спрема наод HBsAg и ХДП.

Tabele 5- Distribution of patients according to the findings of the HBsAg and years of hemodialysis.

ХДП(години)	HBsAg -		HBsAg +		вкупно	
0-1 год	15	75%	5	25%	20	100%
2-5год	13	81,25%	3	18,75%	16	100%
6-10год	8	0%	нема	100%	8	100%
>10год	5	0%	нема	100%	5	100%
тотал	41		8		49	100%

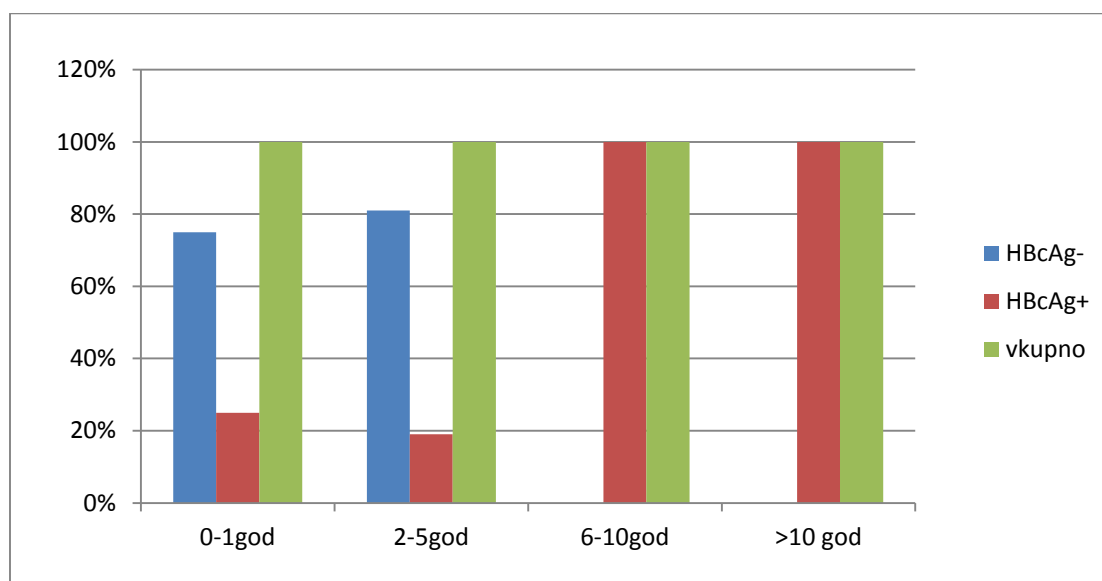


График 5- Дистрибуција на пациентите спрема наодот на HBsAg и ХДП.

Табела 6 - Дистрибуција на пациентите спрема возраст и наодот на anti HCV

Tabele 6 – Distribution of patients according to age and the finding of antiHCV

возраст	antiHCV -	antiHCV +	вкупно
<35	1	1	2
36-50	1	8	9
51-65	6	19	25
>65	5	8	13
тотал	13	36	49

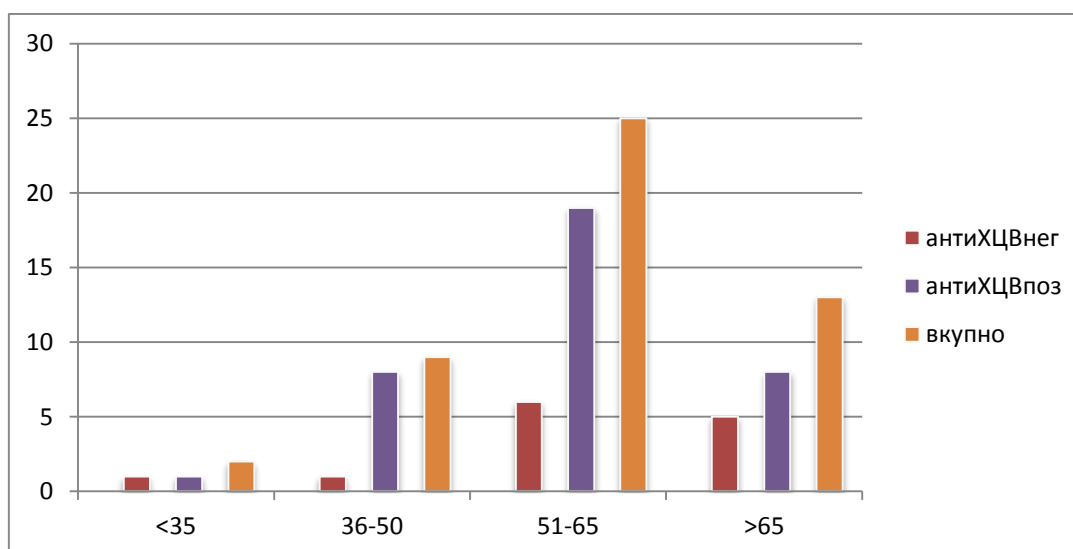


График 6 - Дистрибуција на пациентите спрема возраст и наодот на antiHCV

Табела7- Дистрибуција на пациентите спрема возраст и наод на HBsAg

Tabele 7 – Distribution of patients according to age and the finding of HBsAg

возраст	HBsAg -	HBsAg +	вкупно
<35	1	1	2
36-50	8	1	9
51-65	22	3	25
>65	10	3	13
тотал	41	8	49

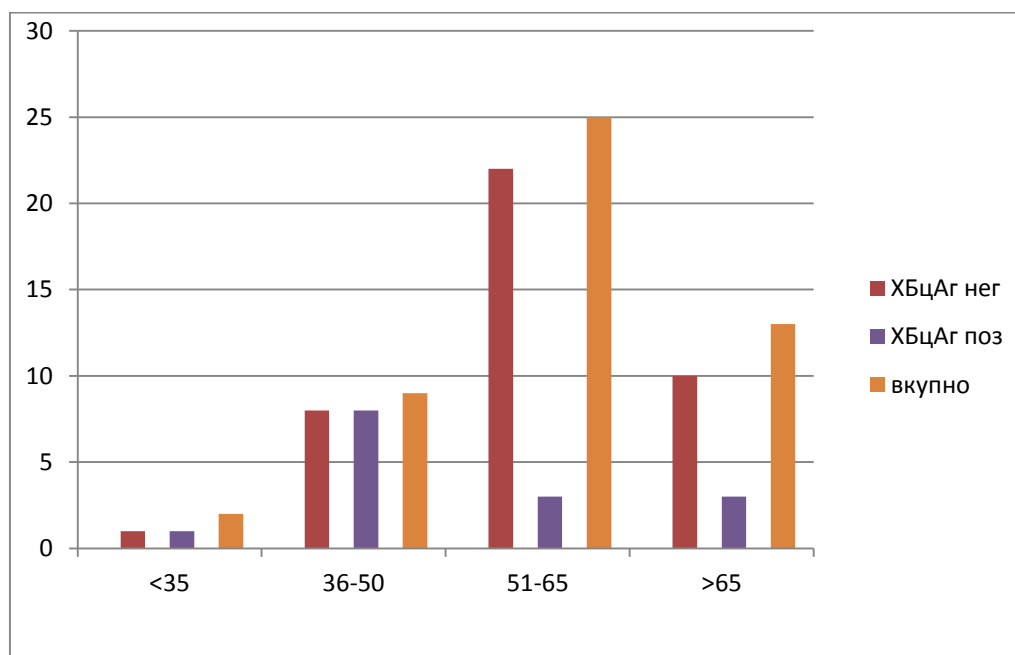


График 7 - Дистрибуција на пациентите спрема возраст и наодот на HBsAg

Табела 8 - Дистрибуција на нивото на аминотрансферазите и билирубинот кај antiHCV + и HBsAg + пациенти.

Tabele 8 – Distributuion of aminotransferases and bilirubin levels in antiHCV+ and HBsAg+ patients.

	>AST	>ALT	> bil
antiHCV +	3	5	нема
HBsAg +	2	нема	нема
вкупно	5	5	нема

5. Дискусија (Discussion)

Како што кажавме претходно главните серолошки маркери на hepatitis B и C се: HBsAg, antiHCV, AST, ALT и билирубинот.

Од прикажаните резултати може да кажеме дека процентуалната застапеност на HBsAg (16,3%) , antiHCV (75,5%) и HBsAg/antiHCV (8,2%) кај пациентите на хемодијализа (возраст, пол, години на дијализа) за 2013 година е многу голема. Најочигледна форма на трансмисија на HBV и HCV е преку трансфузија на контаминирани крвни продукти и како резултат на тоа инфекциите кај пациентите на хемодијализа корелираат со бројот на крвните трансфузии. Како резултат на тоа пациентите првата година од почетокот на дијализирањето 60% од нив постануваат ХЦВ антитела позитивни, а по 2 години 69% додека тие кои се над 6 години на хемодијализа скоро сите се 100% ХЦВ антитела позитивни.

Многу веројатно е дека контаминацијата на околината има суштинско значење во ширењето на hepatitis B и C во дијализните единици. Навистина овие инфекции при пациентите на дијализа корелираат со времето спроведено на хронична хемодијализа и инциденцата на нови инфекции ќе корелира со преваленцата на hepatitis B и C носителите во дијализната единица.

Контаминацијата на копчињата и површините на дијализните машини со инфицирана крв или секрети може да доведе до ширење на инфекциите кај пациентите и медицинскиот тим.

Аксиденталното боцнување со игла експонирана на HBsAg и antiHCV позитивен пациент е честа форма на трансмисија.

Возможен пат за трансмисија треба да се смета и дијализатот, а тоа настанува преку поминување на HBV и HCV од крвта во ултрафилтратот низ дијализната мембрана.

Кај црнодробните заболувања имаме и покачување на аминотрансферазите и билирубинот, но во добиените резултати гледаме дека само кај мал број пациенти имаме покачување на аминотрансферазите додека кај остатокот не.

Ова ни покажува дека пациентите со HBV и HCV инфекции можат да имаат нормално ниво на хепаталните маркери или нивно благо покачување дури и кај болни со напреднато црнодробно заболување.

Со користење на средства за еднократна употреба, таму каде што е можно, како и со подобрување на техниките за дезинфекција на оние средства кои не се за еднократна употреба, може да се постигне намалување на инциденцата на инфекција со HBV и HCV. Воведување на задолжително вакцинирање на здравствените работници и другите лица кои доаѓаат во контакт со болни или носители на HBV, резултира со успех и во голема мерка придонесува за заштита од хепатитис и негова редукција.

	Recombivax HB™	Engerix-B® †
	Доза Волумен Распоред	Доза Волумен Распоред
Пациенти ≥ 20 год		
Предијализа ‡	10 µg 1,0 мл 0,1,6 месеци	20 µg 1,0 мл 0,1,6 месеци
Дијализа	40 µg 1,0 мл [¶] 0,1,6 месеци	40 µg 2,0 мл 0,1,6 месеци
Пациенти ≤ 20 год**	5 µg 1,0 мл 0,1,6 месеци	10 µg 0,5 мл 0,1,6 месеци
Медицински персонал	10 µg 1,0 мл 0,1,6 месеци	20 µg 1,0 мл 0,1,6 месеци

Табела 1- Дози и распоред за хепатитис Б вакцините за пациенти на хемодијализа

Значењето на вакцинација рано во текот на бубрежната болест или пред да се започне со дијализа особено се истакнува, бидејќи се обезбедува посилен имун одговор, а одговорот е нарушен доколку вакцинацијата се спроведува во фаза на бубрежна инсуфициенција па иако таа била во рана фаза. Сепак раната вакцинација ќе даде подобри резултати отколку вакцинацијата извршена подоцна во текот на хроничната бубрежна инсуфициенција.

.

6. Заклучок (Conclusion)

Резултатите од анализата за застапеност на HBsAg и antiHCV кај пациентите на хемодијализа покажуваат висок процент на застапеност.

Овие резултати (претходно нотирани) укажуваат на потребата од постојана серолошка дијагностика како и преземање на соодветни превентивни мерки за да би се намалиле последиците на трансмисија на ХЦВ и ХБВ инфекции кај пациентите на хемодијализа.

Важни фактори кои влијаат врз преваленца се: бројот на трансфузија, времетраењето и методот на дијализа, физичката блискост на заразени пациенти, апаратите за дијализа, дијализните мембрани, хемодијализа, ултра филтратот и др. Тие се алармантни податоци кои укажуваат на неопходни мерки за откривање на правци за пренесување на HCV и HBV инфекциите кај пациентите на хемодијализа со цел на поригорозно спроведување на мерките за претпазливост.

Најчести превентивни мерки кои треба да се применуваат се:

- Миене раце пред и по секој контакт со пациент.
- Употреба на ракавици, заштитни очила.
- Забранета е употреба на еден термометар, апарат за крвен притисок или друг апарат на повеќе пациенти.
- Забрането пушење, јадење, пиење во единиците за дијализа.
- HbsAg, anti HCV позитивните пациенти треба да се одвојат од другите пациенти и треба да се користат посебни машини бидејќи на овој начин се намалува инциденцата на HBV и HCV инфекциите.
- Потребни е за секој пациент да има индивидуален тоалет.
- Протоколи за дезинфекција на мониторите, столиците, предметите во просторијата за дијализа.

- Диспозиција на употребените игли во соодветни контејнери.
- Да се следи серолошкиот статус на болните на хемодијализа во регуларни интервали.
- Важно е да се информира инфицираниот пациент и неговата фамилија со цел да се превенира ширењето во фамилијата
- Ако сопругникот на инфицираниот пациент е негативен за HBV маркери тој треба да биде вакциниран без одложување.

7. Користена литература (References and used literature)

1. Камчев, Н. и Камчева, М.(2001). *Трансфузиски трансмисивни заболувања*, Народна библиотека- Штип: стр. 46, стр. 76-119, стр.181
2. Камчев, Н. Камчева, М.(2002). *Трансфузиски аспекти на хепатитис Ц вирусна инфекција*, Народна библиотека- Штип: стр.165-172
3. Чакалароски, К , *Интерна медицина* , стр. 1029-1039
4. Шокле, А., Ивановски, Н. & Гроздановски, Р.(2005). *Интерна медицина*:стр.1034-1039
5. Интернет-
http://www.preventus.mk/index.php?option=com_content&view=article&id=2645:se-za-hepatitis-b&catid=75:poveke&Itemid=99
<http://www.nvohepta.mk/HepatitisB.aspx?l=63>
<http://www.nvohepta.mk/HepatitisC.aspx?l=63>
<http://www.liverdoctor.com/liver-problems/hepatitis-a-b-c>
<http://manu.edu.mk/prilozi/bg12.pdf>
http://www.moh-hsmp.gov.mk/fileadmin/user_upload/Dokazi/Nefrologija.pdf

Василка Ивановски

Серолошки маркери на хепатит Би Ц кај пациенти на хемодијализа

Универзитет „Гоце Делчев”- Штип